# 紫杉醇PLGA纳米粒的表征及体外抗肿瘤作用研究Δ

王晓静*，郭子硕，张海桐，陈宛灵，李加玲，杜守颖，李鹏跃#（北京中医药大学中药学院，北京 102488）

**中图分类号** R944；R979.1 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）22-2721-05
**DOI** 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.22.03

**摘 要 目的** 表征紫杉醇纳米粒（PTX-PLGA-NPs），并评价其对Lewis肺癌细胞的体外抑制作用。**方法** 对以乳化溶剂挥发法所制PTX-PLGA-NPs的粒径、多分散性指数（PDI）、Zeta电位、微观形态、包封率、载药量、紫外-可见光吸收特性、稳定性等进行表征；以小鼠Lewis肺癌细胞为对象，以PTX对照品为参照，分别采用CCK-8法、Calcein-AM/PI双染法检测PTX-PLGA-NPs的细胞毒性和体外杀伤活性，分别采用Annexin Ⅴ-FITC/PI染色法、PI染色法评估PTX-PLGA-NPs对细胞凋亡及周期的影响。**结果** PTX-PLGA-NPs呈类球形，平均粒径为（172.03±0.95）nm，PDI为0.098±0.012，Zeta电位为（−1.76±0.02）mV；包封率和载药量分别为（52.32±0.66）%、（7.07±0.18）%，紫外-可见光吸收特征不受载体聚乳酸-羟基乙酸共聚物的影响；4 ℃下避光放置7 d时，其粒径无明显变化，平均PDI（放置1、2、4、7 d）均小于0.3。与PTX对照品组相比，PTX-PLGA-NPs组有更多细胞处于死亡状态，其存活率（当PTX质量浓度为11.2 μg/mL时）显著降低，凋亡率和$G_2$期细胞比例均显著升高（$P<0.05$）。**结论** 所制PTX-PLGA-NPs粒径均一、分散均匀、性质稳定，对肺癌细胞的体外杀伤作用较PTX强。

**关键词** 紫杉醇；聚乳酸-羟基乙酸共聚物；纳米粒；表征；Lewis肺癌细胞；体外抗肿瘤作用

## Characterization of paclitaxel-PLGA nanoparticles and their antitumor effects *in vitro*

WANG Xiaojing, GUO Zishuo, ZHANG Haitong, CHEN Wanling, LI Jialing, DU Shouying, LI Pengyue (School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

**ABSTRACT OBJECTIVE** To characterize paclitaxel nanoparticles (PTX-PLGA-NPs) and evaluate their *in vitro* inhibitory effect on Lewis lung cancer cells. **METHODS** The PTX-PLGA-NPs prepared by the emulsion-solvent evaporation method were characterized in terms of particle size, polydispersity index (PDI), Zeta potential, microscopic morphology, encapsulation efficiency, drug loading, ultraviolet-visible absorption characteristics and stability. Using mouse Lewis lung cancer cells as the subjects and paclitaxel reference substance as the control, the cytotoxicity and *in vitro* killing activity of PTX-PLGA-NPs were detected using CCK-8 method and Calcein-AM/PI double staining method, respectively. The effects of PTX-PLGA-NPs on cell apoptosis and cell cycle were assessed by Annexin Ⅴ-FITC/PI staining method and PI staining method, respectively. **RESULTS** PTX-PLGA-NPs were spherical with an average particle size of (172.03±0.95) nm, PDI of 0.098±0.012, and Zeta potential of (−1.76±0.02) mV. The encapsulation efficiency and drug loading were (52.32±0.66)% and (7.07±0.18)%, respectively, and the ultraviolet-visible absorption characteristics were not affected by the carrier polylactic-co-glycolic acid. When stored in the dark at 4 ℃ for 7 days, no significant change was noted in particle size, and the average PDI (after 1, 2, 4 and 7 days of storage) was under 0.3. Compared with the paclitaxel reference substance group, the PTX-PLGA-NPs group had more cells in a state of death, the survival rate (at the PTX concentration of 11.2 μg/mL) was significantly decreased, and both the apoptosis rate and the proportion of $G_2$ phase cells were significantly increased ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** The prepared PTX-PLGA-NPs indicate homogeneity in particle size, uniform dispersion, stable properties, and stronger *in vitro* killing effect on lung cancer cells than PTX.

**KEYWORDS** paclitaxel; polylactic-co-glycolic acid; nanoparticles; characteristics; Lewis lung cancer cells; antitumor effects *in vitro*

全球每年新发恶性肿瘤病例高达1 930万，其中近1 000万新发病例因此死亡，可见恶性肿瘤已成为全球患者死亡的主要原因之一[1-2]。在我国，肺癌是常见的恶性肿瘤，其发病率和病死率均居恶性肿瘤之首[3]。肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）两大类，其中NSCLC患者约占肺癌患者总数的85%，其5年生存率仅为15%，大多数NSCLC患者在确诊时已无法切除或发生转移[4-5]。

紫杉醇（paclitaxel，PTX）是从红豆杉科植物红豆杉的干燥根、枝叶及树皮中提取的一种二萜类生物碱，是目前最有效的抗肿瘤药物之一，可有效治疗卵巢癌、肺癌、卡波西肉瘤、宫颈癌和胰腺癌等多种恶性肿瘤[6]。1999年，PTX被美国FDA批准用于NSCLC的治疗，现

Δ**基金项目** 国家自然科学基金项目（No.82274111，No.81803738）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：中药新剂型与新技术。E-mail：wxjyjpajy214@163.com

＃**通信作者** 副教授，硕士生导师，博士。研究方向：中药新剂型与新技术。电话：010-53912123。E-mail：pengyuelee@126.com

已成为治疗NSCLC的一线化疗药物[7−8]。该药能促进微管蛋白聚合并阻止微管蛋白解聚，抑制微管网动力学重组，影响有丝分裂进程，使细胞阻滞于$G_2$/M期，从而诱导肿瘤细胞凋亡[9−10]。然而，PTX存在水溶性差、生物利用率低、不良反应较明显等问题，故有必要进行剂型优化[11]。研究指出，将难溶性药物制备成纳米制剂，不仅可以解决水溶性差的问题，而且可以提高其生物利用度[12]。聚乳酸-羟基乙酸共聚物（polylactic-co-glycolic acid，PLGA）具有良好的生物可降解性和组织相容性、优良的成球性能和降解速率，是美国FDA认证的安全药用辅料[13−14]。基于上述背景，本研究以PLGA为载体，制备包载PTX的纳米粒（简称“PTX-PLGA-NPs”），并考察其理化性质及对Lewis肺癌细胞的体外抑制作用，以期为相关制剂的研发和临床应用提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括LC-20AT型高效液相色谱（HPLC）仪（日本Shimadzu公司）、SCIENTZ-ⅡD型超声波细胞粉碎仪（宁波新芝生物科技股份有限公司）、ZEN-3600型激光粒度仪（英国Malvern公司）、JEM-F200型透射电子显微镜（日本JEOL公司）、756PC型紫外-可见分光光度计（上海舜宇恒平科学仪器有限公司）、Countstar Rigel S2型全自动细胞荧光分析仪（上海睿钰生物科技有限公司）、FACSCanto Ⅱ型流式细胞仪（美国BD公司）、SpectraMax i3x型多功能酶标仪[美谷分子仪器（上海）有限公司]、TCSSP8型激光共聚焦显微镜（德国Leica公司）、BSA224S型电子分析天平[赛多利斯科学仪器（北京）有限公司]等。

### 1.2 主要药品与试剂

PTX对照品（批号J04S11H123510，纯度≥98%）、PLGA（乳酸-羟基乙酸质量比50∶50，批号F24IS207986）均购自上海源叶生物科技有限公司；聚乙烯醇[poly（vinyl alcohol），PVA；批号C16051871]购自上海麦克林生化科技有限公司；RPMI 1640培养基、青霉素-链霉素双抗（含100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素）均购自美国Gibco公司；胎牛血清（FBS）购自美国Sigma公司；0.25%胰蛋白酶（含0.02%乙二胺四乙酸）购自苏州新赛美生物科技有限公司；磷酸盐缓冲液（PBS）购自北京索莱宝科技有限公司；Annexin Ⅴ-FITC/PI双染细胞凋亡试剂盒（批号556547）、PI/RNase染色缓冲液（批号550825）均购自美国BD公司；CCK-8试剂（批号20230609）、Calcein-AM/PI染色试剂盒（批号BN14041）购自北京百瑞极生物科技有限公司；甲醇为色谱纯，二甲基亚砜（DMSO）、甲醇、二氯甲烷等均为分析纯，水为纯净水。

### 1.3 细胞

小鼠Lewis肺癌细胞LLC（编号BNCC338433）购自商城北纳创联生物科技有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 PTX-PLGA-NPs的制备

本实验采用乳化溶剂挥发法制备PTX-PLGA-NPs[15]：分别称取PTX对照品2 mg、PLGA 10 mg（两者质量比1∶5），置于10 mL EP管中，滴加二氯甲烷1 g，超声2 min；待药物、PLGA溶解、混匀后，加入1%PVA溶液5 mL，于冰浴中超声10 min（超声2 s、停2 s，功率200 W）使其乳化；乳化后，于40 ℃下以30 r/min减压旋转挥发有机溶剂，即得PTX-PLGA-NPs。

### 2.2 PTX-PLGA-NPs的表征

#### 2.2.1 粒径、多分散性指数及Zeta电位测定

取“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs 50 μL，用水稀释至1 mL，采用激光粒度仪测定其粒径、多分散性指数（polydispersity index，PDI）和Zeta电位。结果（图1）显示，PTX-PLGA-NPs的平均粒径为（172.03±0.95）nm，PDI为0.098±0.012，Zeta电位为（−1.76±0.02）mV，表明所得纳米粒制剂粒径均一、分散均匀，呈负电性。

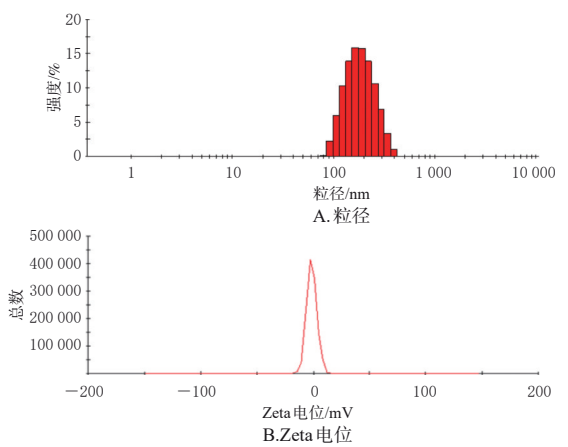



**图1 PTX-PLGA-NPs的粒径和Zeta电位分布图**

#### 2.2.2 微观形态学考察

取“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs适量，用水稀释10倍后，取混悬液1滴置于400目的碳膜铜网上，经干燥后，用2%磷钨酸钠染色，通过透射电子显微镜观察其微观形态。结果（图2）显示，PTX-PLGA-NPs呈类球形。

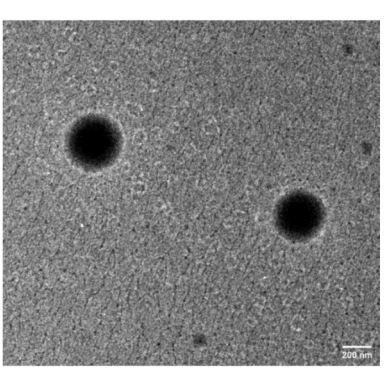



**图2 PTX-PLGA-NPs的透射电子显微镜观察图**

2.2.3　包封率和载药量测定

采用HPLC法测定。精密称取PTX对照品3.20 mg，置于10 mL棕色容量瓶中，加入甲醇溶解并定容，得质量浓度为320 μg/mL的PTX储备液。精密量取该PTX储备液适量，依次用甲醇稀释，制得质量浓度分别为160、80、40、20、10、5 μg/mL的系列对照品溶液。上述溶液经0.22 μm微孔滤膜过滤后，进样分析，记录峰面积。色谱柱为ZorbaxSB-$C_{18}$（250 mm×4.60 mm，5 μm），流动相为甲醇-水（75∶25，*V*/*V*），流速为1 mL/min，检测波长为227 nm，柱温为30 ℃，进样量为10 μL。以PTX峰面积（*Y*）对其质量浓度（*X*）进行线性回归，得回归方程为*Y*=21 071*X*+5 406（$R^2$=0.999 9），结果表明，PTX在5～160 μg/mL的质量浓度范围内与峰面积呈良好的线性关系；精密度、准确度、回收率等方法学考察结果均符合2020年版《中国药典》（四部）的相关要求。

取“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs 1 mL，以13 000 r/min离心15 min，取上清液500 μL，置于5 mL容量瓶中，以甲醇定容，超声3 min后过0.22 μm微孔滤膜，取滤液按上述色谱条件进样测定，记录峰面积并代入回归方程，计算得未包封PTX的量。取“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs 500 μL置于5 mL容量瓶中，用甲醇定容，超声3 min破乳后过0.22 μm微孔滤膜，取滤液按上述色谱条件进样测定，记录峰面积，代入回归方程计算得制剂中包封和未包封PTX的总量。取“2.1”项下已知质量且已干燥的PTX-PLGA-NPs，加适量甲醇溶解，超声3 min破乳后过0.22 μm微孔滤膜，取滤液按上述色谱条件进样测定，记录峰面积并代入回归方程，计算得纳米粒制剂中所含PTX的量。取“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs适量，以13 000 r/min离心15 min，沉淀用水洗涤3次后再次离心，收集沉淀，干燥后称重，得纳米粒制剂总质量。按下式计算包封率（entrapped efficiency，EE）和载药量（drug loading，DL）：EE=（微粒制剂中包封和未包封PTX的总量－液体介质中未包封PTX的量）/微粒制剂中包封和未包封PTX的总量×100%，DL=制剂中所含PTX的量/制剂总质量×100%。每样品平行测定3次。结果显示，PTX-PLGA-NPs的EE为（52.32±0.66）%，DL为（7.07±0.18）%。

2.2.4　紫外-可见光吸收特征检测

取PLGA、PTX对照品和“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs各适量，用甲醇稀释后置于石英皿中，以甲醇作为空白对照，对其进行紫外-可见光吸收光谱（波长190～700 nm）扫描。结果（图3）显示，PTX-PLGA-NPs、PTX对照品在230 nm波长处都出现了吸收峰，而PLGA在此波长下未见明显吸收峰，表明PTX经PLGA包载后，其紫外-可见光吸收特征未发生明显改变。

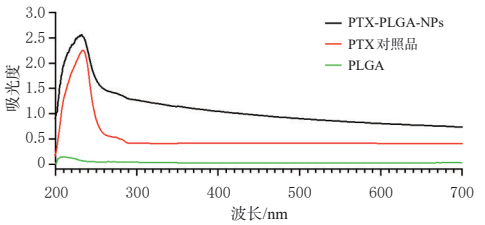



**图3　PLGA、PTX对照品和PTX-PLGA-NPs紫外-可见光光谱图**

2.2.5　稳定性考察

取“2.1”项下所制PTX-PLGA-NPs适量，于4 ℃下避光放置7 d，并分别于放置1、2、4、7 d时测定粒径和PDI，以考察其稳定性。每样品平行测定3次。结果（表1）显示，在上述条件下，PTX-PLGA-NPs的粒径无明显变化，且平均PDI均小于0.3，表明制剂稳定性良好。

**表1　PTX-PLGA-NPs稳定性考察结果（$\bar{x}\pm s$，$n$=3）**

| 放置时间/d | 粒径/nm | PDI |
|---|---|---|
| 1 | 174.55±7.52 | 0.08±0.01 |
| 2 | 182.97±1.07 | 0.23±0.01 |
| 4 | 189.33±1.99 | 0.14±0.05 |
| 7 | 197.43±0.65 | 0.17±0.02 |

**2.3　PTX-PLGA-NPs的体外抗肿瘤活性考察**

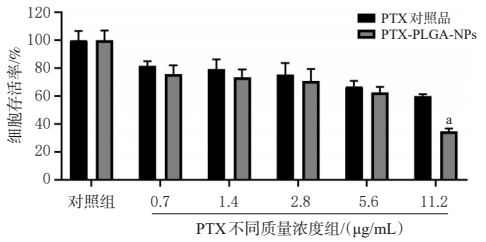
2.3.1　细胞存活率考察

采用CCK-8法检测。取对数生长期的LLC细胞，按每孔1×$10^4$个接种于96孔板中，于37 ℃、5%$CO_2$条件（下同）下孵育过夜，待细胞贴壁后，弃去培养基，将细胞分为对照组、PTX组和PTX-PLGA-NPs组，并设置不含细胞、不含药物的空白组，每组设置5个复孔。对照组细胞加入新鲜培养基，药物组细胞分别加入含PTX对照品、PTX-PLGA-NPs（PTX质量浓度均为0.7、1.4、2.8、5.6、11.2 μg/mL，参考前期预实验结果设置）的新鲜培养基。孵育24 h后，弃去培养基，每孔细胞用PBS清洗2次后，加入CCK-8试剂100 μL，孵育2 h，使用酶标仪于450 nm波长处检测各孔吸光度值，并按下式计算细胞存活率：细胞存活率=（实验组吸光度值－空白组吸光度值）/（对照组吸光度值－空白组吸光度值）×100%。结果数据以$\bar{x}\pm s$表示，采用SPSS 20.0软件进行统计分析（多组比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD-*t*检验），检验水准$\alpha$=0.05（统计方法下同）。

结果（图4）显示，随着药物浓度的增加，PTX-PLGA-NPs和PTX对LLC细胞的毒性均随之增强；当PTX质量浓度为11.2 μg/mL时，PTX-PLGA-NPs组细胞的存活率显著低于同质量浓度PTX组（$P$<0.05）。

2.3.2　细胞存活情况检测

采用Calcein-AM/PI双染法检测。取对数生长期的LLC细胞，按每孔1×$10^5$个接种于激光共聚焦培养皿中，孵育过夜；待细胞贴壁后，弃去培养基，将细胞分为对照组、PTX组、PTX-PLGA-NPs组，每组设置3个复孔。对照组细胞加入新鲜培养基，药物组细胞分别加入含




a：与同质量浓度PTX组比较，$P<0.05$。

**图4　各组细胞存活率的柱形图（$\bar{x}\pm s$，$n=5$）**

PTX对照品、PTX-PLGA-NPs（PTX质量浓度均为11.2 μg/mL，参考“2.3.1”项下结果设置，下同）的新鲜培养基。孵育24 h后，弃去培养基，每皿细胞加入Calcein-AM/PI染色工作液，于37 ℃下避光染色30 min，以PBS清洗3次后，采用激光共聚焦显微镜观察细胞的染色情况并拍照、分析。

结果（图5）显示，对照组可见明显的绿色荧光，表明细胞处于存活状态；PTX组可见部分红色荧光，表明部分细胞处于死亡状态，提示PTX对细胞具有一定的杀伤作用；PTX-PLGA-NPs组可见明显的红色荧光，且绿色荧光减弱，表明有更多的细胞处于死亡状态，提示将PTX制成纳米粒后，其细胞杀伤力明显增强。

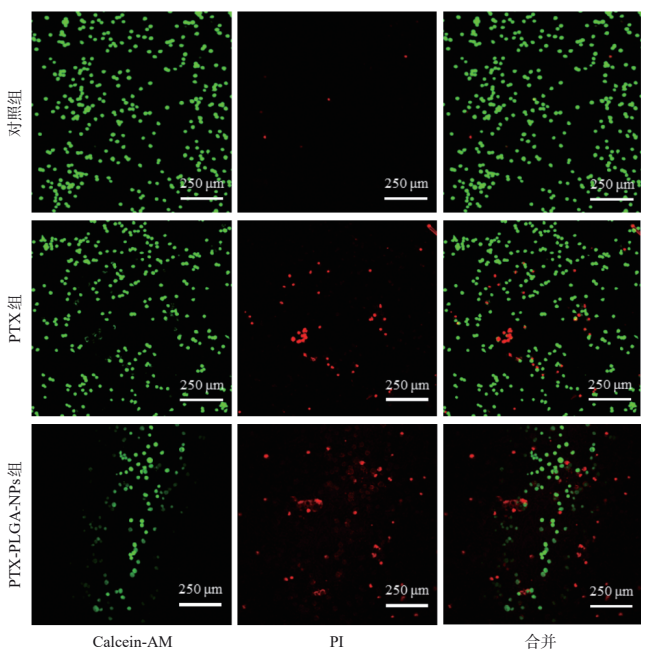



**图5　各组细胞存活情况的激光共聚焦显微图（Calcein-AM/PI双染色法）**

### 2.3.3　细胞凋亡情况检测

采用Annexin Ⅴ-FITC/PI染色法检测。取对数生长期的LLC细胞，按每孔$2\times10^5$个接种于12孔板中，孵育过夜；待细胞贴壁后，弃去培养基，将细胞分为对照组、PTX组、PTX-PLGA-NPs组，每组设置3个复孔。对照组细胞加入新鲜培养基，药物组细胞分别加入含PTX对照品、PTX-PLGA-NPs的新鲜培养基。孵育24 h后，弃去培养基，将细胞用PBS清洗2次，再用胰酶消化2 min；终止消化后，将细胞与PBS混合，离心后弃去上清液；将细胞用结合缓冲液100 μL重悬后，依次加入Annexin Ⅴ-FITC染色液、PI染色液5 μL，室温避光孵育15 min，使用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

结果（图6、表2）显示，与对照组比较，PTX组、PTX-PLGA-NPs组细胞的凋亡率均显著升高，且PTX-PLGA-NPs组显著高于PTX组（$P<0.05$），提示PTX及其纳米制剂均可促进肺癌细胞凋亡，且PTX-PLGA-NPs的作用更强。

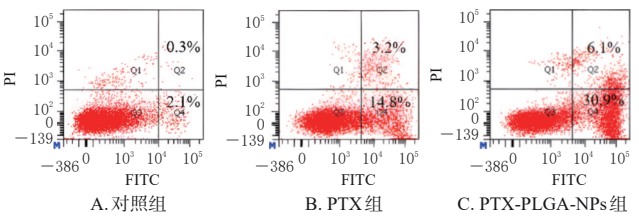



**图6　各组细胞凋亡情况的流式细胞图（Annexin Ⅴ-FITC/PI染色法）**

**表2　各组细胞凋亡率及$G_2$期细胞比例的检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）**

| 组别 | 凋亡率/% | $G_2$期细胞比例/% |
|---|---|---|
| 对照组 | 2.87±0.64 | 4.17±2.70 |
| PTX组 | 15.23±2.40[a] | 44.77±3.04[a] |
| PTX-PLGA-NPs组 | 38.23±2.14[ab] | 72.00±7.47[ab] |

a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与PTX组比较，$P<0.05$。

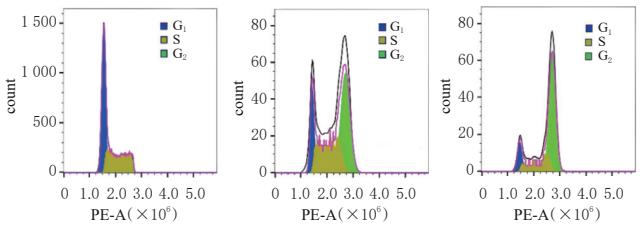
### 2.3.4　细胞周期分布情况检测

采用PI染色法检测。取对数生长期的LLC细胞，按每孔$2\times10^5$个接种于12孔板中，孵育过夜；待细胞贴壁后，弃去培养基，将细胞分为对照组、PTX组、PTX-PLGA-NPs组，每组设置3个复孔。对照组细胞加入新鲜培养基，药物组细胞分别加入含PTX对照品、PTX-PLGA-NPs的新鲜培养基。孵育24 h后，弃去培养基，细胞用PBS清洗后，用胰酶消化3 min；终止消化后，将细胞与PBS混合，离心后弃去上清液；向细胞中加入预冷的70%乙醇1 mL，边加边涡旋，吹打混匀后于−20 ℃下静置过夜。次日，取上述细胞悬液，离心后弃去上清液，向细胞中加入PI染色液500 μL，孵育15 min，使用流式细胞仪检测细胞周期分布情况。

结果（图7、表2）显示，与对照组对比，PTX组、PTX-PLGA-NPs组$G_2$期细胞比例均显著升高，且PTX-PLGA-NPs组显著高于PTX组（$P<0.05$），提示PTX及其纳米制剂均可将肺癌细胞阻滞在$G_2$期，且PTX-PLGA-NPs的作用更强。

## 3　讨论

本研究对所制PTX-PLGA-NPs进行了理化性质表征和体外抗肿瘤作用考察。理化性质表征结果表明，所制PTX-PLGA-NPs呈类球形，粒径均一，分散均匀，性质稳定，EE、DL分别为（52.32±0.66）%、（7.07±0.18）%，紫外-可见光吸收特性未受载体影响。




A. 对照组　B. PTX组　C. PTX-PLGA-NPs组

**图7　各组细胞周期分布情况的流式细胞图（PI染色法）**

细胞毒性实验结果显示，经PLGA包封后，PTX-PLGA-NPs对肿瘤细胞的杀伤作用明显增强，这可能是由于纳米制剂有利于提高细胞对药物的摄取和渗透，进而增强了制剂对肿瘤细胞的杀伤作用；同时，PLGA纳米粒具有良好的生物相容性和缓释性能，有利于提高PTX在肿瘤部位的富集，进而增强制剂对肿瘤细胞的杀伤作用[16]。细胞Calcein-AM/PI双染色实验结果显示，与PTX对照品相比，PTX-PLGA-NPs具有更强的体外抗肿瘤活性。相关机制研究发现，PTX可通过稳定肿瘤细胞微管蛋白并阻止其解聚，使细胞周期阻滞在$G_2$/M期，从而促进细胞凋亡[17—18]。进一步的细胞凋亡及周期检测结果显示，经PLGA包封后，PTX-PLGA-NPs对肺癌细胞的凋亡诱导作用强于PTX对照品，同时将细胞周期阻滞于$G_2$期的作用也强于PTX对照品，提示该纳米粒制剂能更有效地调控肿瘤细胞周期，诱导细胞凋亡。该结果可为后续相关体内研究及应用奠定基础。

总体而言，本研究所制PTX-PLGA-NPs粒径均一、分散均匀、性质稳定，其对肺癌细胞的体外杀伤作用较PTX强。

## 参考文献


[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. Cancer Discov, 2022, 12(1): 31-46.

[3] 尹周一，王梦圆，游伟程，等. 2022美国癌症统计报告解读及中美癌症流行情况对比 [J/OL]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2022，8(2)：54-63[2024-02-22]. http://www.jmcm2018.com/CN/10.12151/JMCM.2022.02-05. DOI：10.12151/JMCM.2022.02-05.
YIN Z Y, WANG M Y, YOU W C, et al. Interpretation on the report of American cancer statistics, 2022 and comparison of cancer prevalence in China and America[J]. J Multidiscip Cancer Manage (Electron Version), 2022, 8(2): 54-63[2024-02-22]. http://www.jmcm2018.com/CN/10.12151/JMCM.2022.02-05. DOI: 10.12151/JMCM.2022.02-05.

[4] BARTA J A, POWELL C A, WISNIVESKY J P. Global epidemiology of lung cancer[J]. Ann Glob Health, 2019, 85(1): 8.

[5] RUDIN C M, BRAMBILLA E, FAIVRE-FINN C, et al. Small-cell lung cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 3.

[6] KAMPAN N C, MADONDO M T, MCNALLY O M, et al. Paclitaxel and its evolving role in the management of ovarian cancer[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 413076.

[7] WEAVER B A. How taxol/paclitaxel kills cancer cells[J]. Mol Biol Cell, 2014, 25(18): 2677-2681.

[8] PRIYADARSHINI K. Paclitaxel against cancer: a short review[J]. Med Chem, 2012, 2(7): 139-141.

[9] LI L L, CHEN D, ZHENG K, et al. Enhanced antitumor efficacy and imaging application of photosensitizer-formulated paclitaxel[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(4): 4221-4230.

[10] LEUNG J C, CASSIMERIS L. Reorganization of paclitaxel-stabilized microtubule arrays at mitotic entry: roles of depolymerizing kinesins and severing proteins[J]. Cancer Biol Ther, 2019, 20(10): 1337-1347.

[11] MURA S, ZOUHIRI F, LERONDEL S, et al. Novel isoprenoyl nanoassembled prodrug for paclitaxel delivery[J]. Bioconjug Chem, 2013, 24(11): 1840-1849.

[12] DA SILVA F L O, MARQUES M B F, KATO K C, et al. Nanonization techniques to overcome poor water-solubility with drugs[J]. Expert Opin Drug Discov, 2020, 15(7): 853-864.

[13] 王晓明，张智强. 柚皮素-PLGA纳米粒的制备及其体内药动学研究[J]. 中成药，2022，44(2)：356-362.
WANG X M, ZHANG Z Q. Preparation and *in vivo* pharmacokinetics of naringenin-PLGA nanoparticles[J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(2): 356-362.

[14] MOLAVI F, BARZEGAR-JALALI M, HAMISHEHKAR H. Polyester based polymeric nano and microparticles for pharmaceutical purposes: a review on formulation approaches[J]. J Control Release, 2020, 320: 265-282.

[15] 岳武恒，梅瑞，蔡娟，等. 胡桃醌-PLGA纳米粒制备及对A375恶黑细胞的体外抗肿瘤作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(4)：87-93.
YUE W H, MEI R, CAI J, et al. Preparation of juglone-loaded PLGA nanoparticles and its anti-tumor effect on melanoma A375 cells *in vitro*[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2019, 25(4): 87-93.

[16] 李宏权，宋扬，李志耀，等. 丹酚酸B及其磷脂复合纳米粒抑制口腔鳞癌和白斑细胞株的作用[J]. 口腔颌面外科杂志，2018，28(6)：314-321.
LI H Q, SONG Y, LI Z Y, et al. Salvianolic acid B phospholipid complex loaded nano particles induces apoptosis in OSCC HN13 and oral leukoplakia Leuk1 cells[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2018, 28(6): 314-321.

[17] DOU Z H, DING X, FENG Y, et al. Systematic profiling of taxol and its analogues (taxalogues) binding to β-tubulin and molecular analysis of their effects on microtubule stabilization[J]. J Chin Chem Soc, 2023, 70(4): 825-836.

[18] ZHANG C C, LI C G, WANG Y F, et al. Chemotherapeutic paclitaxel and cisplatin differentially induce pyroptosis in A549 lung cancer cells via caspase-3/GSDME activation[J]. Apoptosis, 2019, 24(3/4): 312-325.


（收稿日期：2024-03-25　修回日期：2024-07-26）
（编辑：张元媛）